

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Numéro de publication:

**0 236 164**  
**A1**

(12)

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21)

Numéro de dépôt: 87400150.6

(51)

Int. Cl.: **C 07 C 121/78**, **C 07 K 5/06**,  
**A 61 K 37/02**

(22)

Date de dépôt: 22.01.87

(30)

Priorité: 24.01.86 **FR 8601399**  
24.01.86 **FR 8601400**

(71)

Demandeur: **SANOFI**, 40, Avenue George V,  
F-75008 Paris (FR)

(43)

Date de publication de la demande: 09.09.87  
Bulletin 87/37

(72)

Inventeur: **Bernat, André**, 14 Chemin Maurens,  
F-31270 Cugnaux (FR)  
Inventeur: **Delebassée, Denis**, 276 Chemin des Crêtes,  
Goyrans F-31120 Portet/Garonne (FR)  
Inventeur: **Fréhel, Daniel**, Résidence l'Autan  
Appt. 206 100 Allée de Barcelone, F-31000 Toulouse  
(FR)  
Inventeur: **Mafrand, Jean-Pierre**, 5 Rue du Corps Franc  
Pommiès, F-31120 Portet/Garonne (FR)  
Inventeur: **Vallée, Eric**, 253 Chemin du Ramelet Moundi,  
F-31170 Tournefeuille (FR)

(84)

Etats contractants désignés: **AT BE CH DE ES FR GB GR**  
**IT LI LU NL SE**

(74)

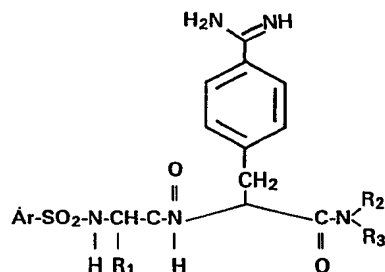
Mandataire: **Bressand, Georges et al**, c/o **CABINET**  
**LAVOIX** 2 Place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris  
Cedex 09 (FR)

(54)

**Dérivés des N alpha-arylsulfonylaminoacyl p-amidino-phénylalaninamides, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et leurs intermédiaires de synthèse.**

(57)

La présente invention concerne des composés de formule



(I)

ou pipéridino non substitué ou substitué par un groupe alcoyle inférieur, benzyle, hydroxy, hydroxylcoyle inférieur, amino, aminoalcoyle inférieur, alcoxycarbonyle ou carboxyle;  
— Ar représente un groupe phényle, alpha-naphthyle ou bêta-naphthyle éventuellement substitués ou bien un groupe hétéro-aryle choisi parmi pyridyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, éventuellement substitués, ainsi que leur stéréoisomères et leurs mélanges et leurs sels avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation des produits de formule (I), leur application comme médicaments et leurs intermédiaires de synthèse.

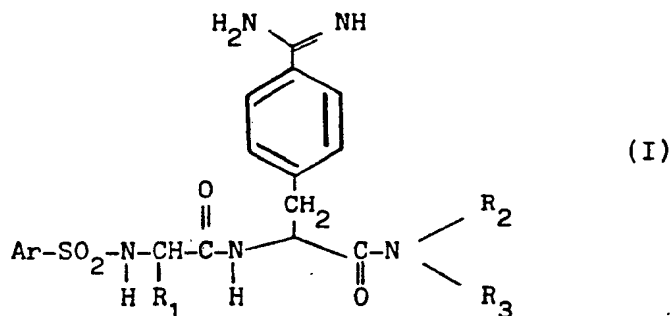
dans laquelle:

— R<sub>1</sub> représente un groupe alcoyle inférieur, hydroxylcoyle inférieur, benzyle, un groupe phényle ou un groupe hydroxy-4 phényle;

— R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoyle ou hydroxylcoyle inférieurs, alcényle inférieur, alcynyle inférieur ou forment ensemble avec l'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle saturé tel que morpholino, thiomorpholino, pyrrolidino non substitué ou substitué par un groupe alcoxycarbonyle ou carboxyle, pipérazino, (alcoyle inférieur)-4 pipérazino, (hydroxylcoyle inférieur)-4 pipérazino

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés N $\alpha$ -arylsulfonyl-aminoacyl p-amidino-phénylalaninamides, à leur procédé de préparation et à leur application en tant qu'agents inhibiteurs sélectifs de la thrombine et antithrombotiques.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle :

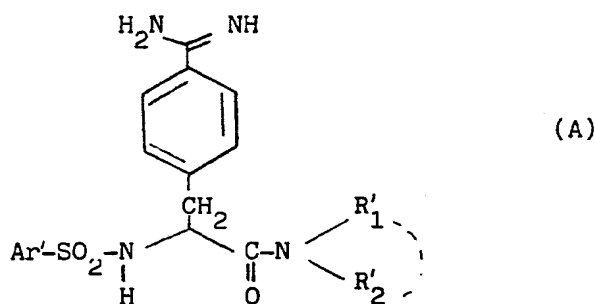
- R<sub>1</sub> représente un groupe alcoyle inférieur, hydroxyalcoyle inférieur, benzyle, un groupe phényle ou un groupe hydroxy-4 phényle.
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle inférieurs, alcényle inférieur, alcynyle inférieur ou forment ensemble avec l'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle saturé tel que morpholino, thiomorpholino, pyrrolidino non substitué ou substitué par un groupe alcoxycarbonyle ou carboxyle, pipérazino, (alcoyle inférieur)-4 pipérazino, (hydroxyalcoyle inférieur)-4 pipérazino ou pipéridino non substitué ou substitué par un groupe alcoyle inférieur, benzyle, hydroxy, hydroxyalcoyle inférieur, amino, aminoalcoyle inférieur, alcoxycarbonyle ou carboxyle.
- Ar représente un groupe phényle, alpha-naphtyle ou bêta-naphtyle éventuellement substitué, ou bien un groupe hétéroaryle choisi parmi pyridyle, quino-léinyle, isoquinoléinyle, éventuellement substitués. Les composés de formule I ci-dessus préférés, sont ceux dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle, ceux dans lesquels le groupe  $N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$  représente un radical pipéridino qui est substitué ou non, et ceux dans lesquels A<sub>r</sub> représente un radical naphtyle substitué ou non substitué. Le carbone porteur du groupe R<sub>1</sub> peut avoir la configuration R ou S ou RS. Tous les composés présentant les dites configurations sont compris dans la présente invention.

Les composés de formule (I) ci-dessus, comportant un ou plusieurs centres asymétriques peuvent exister sous forme de plusieurs isomères (diastéréo-isomères, énantiomères) et la cristallisation peut entraîner un enrichissement de certains des diastéréoisomères. L'invention concerne aussi bien

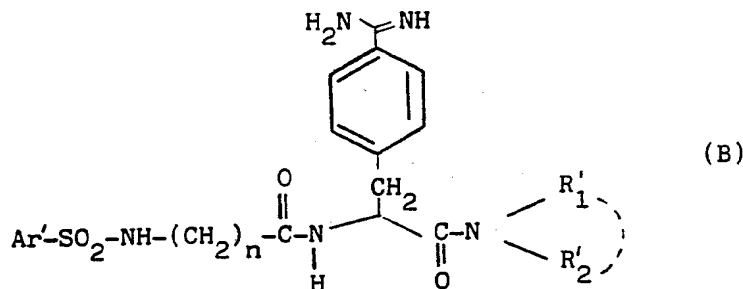
chaque stéréoisomère que leurs mélanges. L'invention comprend aussi des sels d'addition des composés de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Les termes "alcoyle inférieur", "alcényle inférieur", et "alcynyle inférieur" tels qu'utilisés ici, désignent les radicaux d'hydrocarbures aliphatiques ramifiés ou linéaires, contenant jusqu'à six atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, isopropyle, isobutyle, tertibutyle, n-hexyle, allyle, propargyle, crotyle, méthyl-2 crotyle, méthyl-2 allyle, butyryle-2. Des inhibiteurs de thrombine synthétiques, présentant un groupe amidino-phénylalanine ont été décrits dans la littérature.

G. WAGNER et ses collaborateurs (DD Patent 142804 (16.07.80) ont décrit les composés de formule générale (A) :



L'insertion d'un résidu aminoacide glycine entre le groupe sulfonyl et l'azote N-  $\alpha$  de la p-amidinophénylalanine a conduit à des composés de formule générale (B) dont l'activité in vitro est potentialisée par rapport à ceux de formule générale (A) (G. WAGNER et Coll. DD Patent 155954 (03.02.81)). :



et parmi ceux-ci, le composé de formule (B) où  $n = 1$ ,  $Ar' = \beta$ -naphtyle,  $NR'_1R'_2 =$  pipéridino, ci-après désigné composé (C) présente la meilleure activité inhibitrice de la thrombine in vitro (J. STURZEBECHER et al. Thrombosis Research 1983, 29, 635) et ex vivo (J. HAUPTMANN et al. Thrombosis Research 1985, 39, 771).

5 Les produits de formule (A) et (B) ci-dessus sont préparés selon les procédés décrits dans les brevets DDR 142804 et DDR 155954, les amides sont préparés à partir des acides libres correspondants par activation et réaction avec l'amine correspondante. Ces procédés impliquent des conditions de réactions qui induisent des racémisations au niveau  
10 du centre asymétrique. En outre, ils ne permettent pas d'obtenir des composés portant le substituant  $R_1$ .

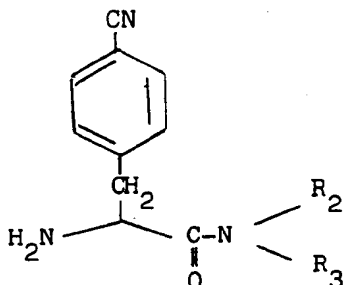
La demanderesse a trouvé que les composés de formule (I) ci-dessus, peuvent être obtenus par un procédé qui permet, par l'utilisation de procédés de couplages et de groupements protecteurs, judicieusement  
15 choisis, de respecter les centres d'asymétrie dans leur configuration originelle et qui n'induit pas de racémisation.

Ce résultat est obtenu, contrairement aux procédés décrits par G. WAGNER et ses collaborateurs, en construisant d'abord la partie amide-CO-N  $\begin{matrix} R_2 \\ \diagup \\ R_3 \end{matrix}$

20 à partir de la fonction acide du synthon p-cyanophénylalanine, avant la partie arylsulfonylaminoacyle.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir sur la cyano-4 phénylalaninamide de formule (II) :

25



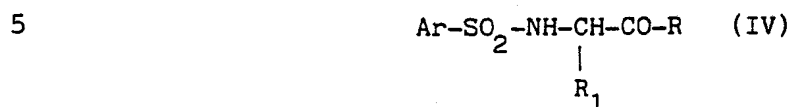
(II)

30

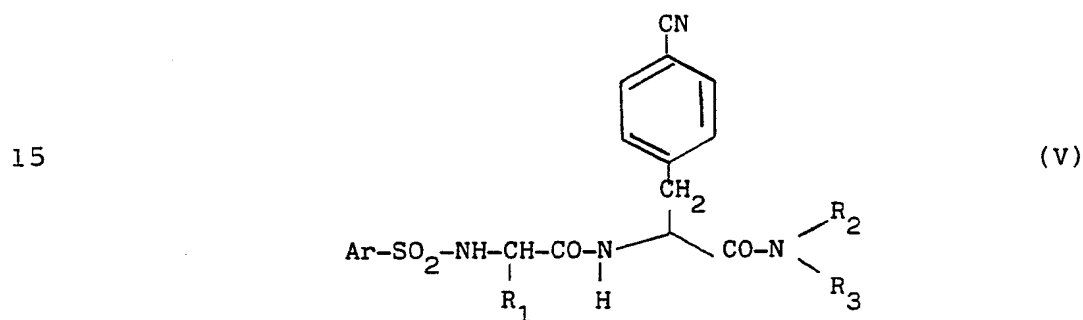
dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I)  
un acide de formule  $\text{Ar-SO}_2\text{-NH-CH-COOH}$  (III)



sous sa forme activée (IV) :

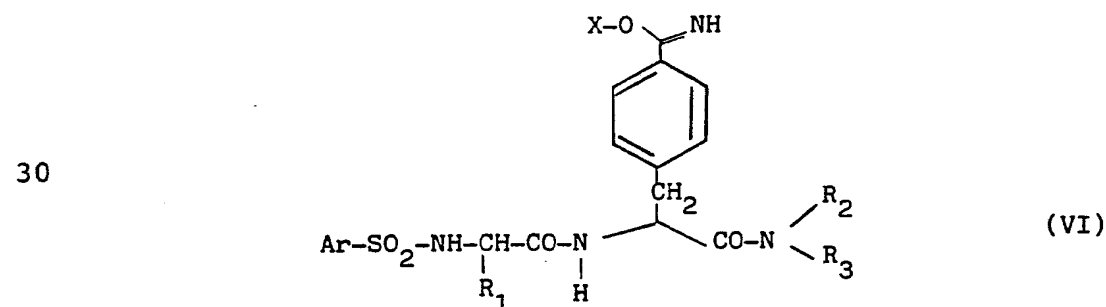


dans laquelle Ar et  $R_1$  ont les mêmes significations que dans la formule (I)  
et R représente un bon groupement nucléofuge, tel que chloro, alcoxycar-  
bonyloxy ou hétéroaryle pour obtenir le composé de formule (V)



20

dans laquelle Ar,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans  
la formule (I), qu'on traite avec un excès d'une solution saturée de  
gaz chlorhydrique dans un alcool de formule X-OH dans laquelle X représente  
un radical alcoyle inférieur, pour obtenir le composé de formule (VI) sous  
forme de chlorhydrate :

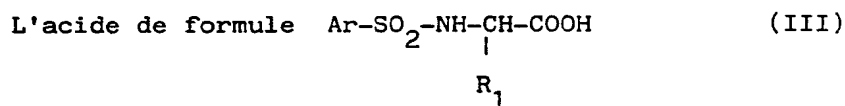
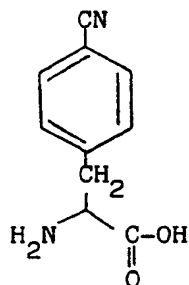


0236164

dans lequel Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont les mêmes significations précitées.  
L'imido-ester de formule (VI) est alors traité par un excès d'une solution de gaz ammoniac dans un alcool inférieur à la température d'ébullition du mélange réactionnel pour obtenir le composé de formule (I) recherché.

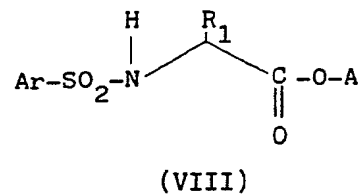
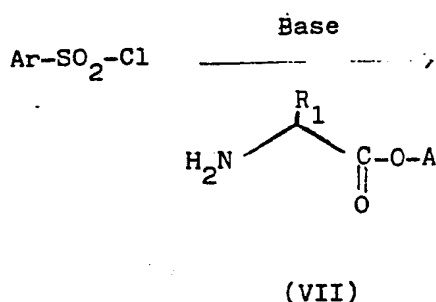
Ce composé est isolé sous forme de sel, la base libre pouvant être obtenue par les procédés classiques et éventuellement transformée en un autre sel pharmaceutiquement acceptable tel que par exemple, outre le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le méthanesulfonate, l'acétate, le naphthalènesulfonate-2, le maléate, le fumarate, le citrate, le gluconate, le dobésilate ou le sultosilate.

La préparation du nouveau composé de formule (II) s'effectue à partir de la cyano-4 phénylalanine de formule suivante et sera décrite plus loin.

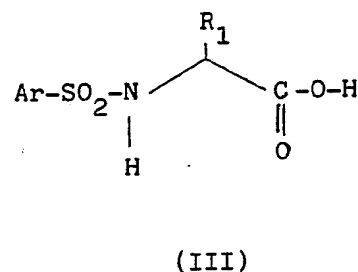


a été préparé selon le schéma réactionnel ci-après:

0236164



Base



L'introduction d'un centre asymétrique dans l'aminoester (VII, A = alcoyle inférieur) dont la configuration "R" ou "S" initiale doit être conservée jusqu'à l'acide (III), nécessite l'emploi de méthodes non racémisantes :

- la sulfonylation de l'aminoester (VII) s'opère en milieu biphasique, de préférence le mélange eau-dichlorométhane, eau-chloroforme, eau-tétrachlorure de carbone, en présence d'une base, de préférence un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, à des températures comprises entre 10°C et 25°C.

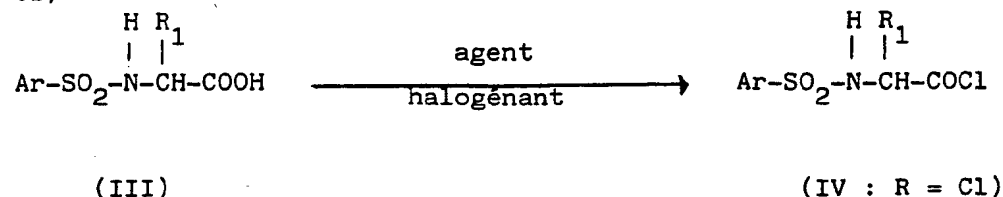
- la saponification de l'ester (VIII) s'opère en milieu hydroalcoolique tel que eau-méthanol ou eau-éthanol, en présence d'un équivalent d'hydroxyde alcalin, de préférence l'hydroxyde de sodium, à des températures comprises entre 10°C et 25°C. La neutralisation du milieu réactionnel par addition d'un équivalent d'une solution aqueuse 1N d'acide minéral, de préférence l'acide chlorhydrique, conduit à l'acide (III). Cette saponification peut également être menée à bien dans un milieu hydro-organique, tel que eau-dioxanne dans les mêmes conditions. Dans le cas où il n'est pas nécessaire de conserver la configuration du carbone asymétrique, on pourra utiliser une méthode classique. Pour la transformation de l'acide de formule (III) en une forme activée de formule (IV), deux cas sont à envisager :

a) Cas où le carbone porteur du groupe  $R_1$  possède la configuration "RS" (racémique) : (synthèse non stéréospécifique)

On peut utiliser indifféremment l'activation de la fonction acide par exemple par :

- transformation de la fonction acide en halogénure d'acyle

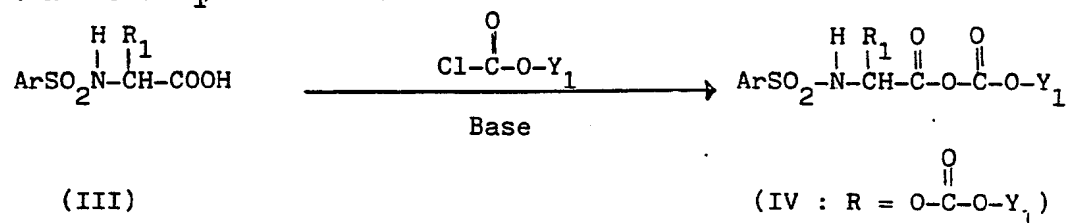
(IV : R = Cl) :



selon le procédé décrit dans le brevet DDR 155954.

- transformation de la fonction acide en anhydride carbonique

mixte (IV : R =  $\text{O}-\overset{\text{C}}{\parallel}-\text{OY}_1$ ) selon le schéma réactionnel :



La réaction utilise un chloroformate d'alcoyle  $\text{Cl}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{Y}_1$ , où  $\text{Y}_1$  est un

radical alcoyle inférieur ramifié ou non, en présence d'une amine tertiaire comme base. Le chloroformate d'alcoyle préférentiellement utilisé est le chloroformate d'éthyle ( $\text{Y}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ) ou d'isobutyle ( $\text{Y}_1 = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

L'amine tertiaire préférentielle est la triéthylamine. Cette condensation s'opère de préférence à des températures comprises entre  $-5^\circ\text{C}$  et  $+10^\circ\text{C}$ , dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone.

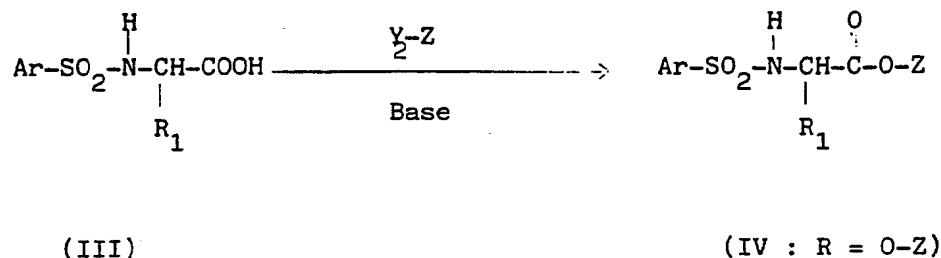
Les composés obtenus de formule (IV) sont mis à réagir avec les composés de formule (II), dans un solvant inerte, en présence d'un accepteur d'acides tel qu'une amine tertiaire.



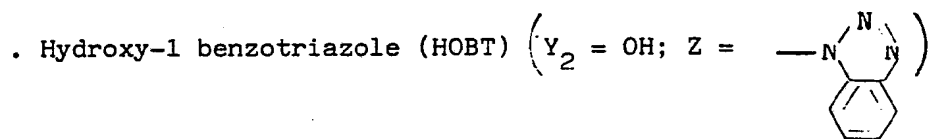
b) Cas où le carbone porteur du groupe  $R_1$  possède la configuration "R" ou "S" (énantiomères R ou S) (Synthèse stéréospécifique)

Il est nécessaire dans ce cas, d'utiliser des procédés n'induisant pas de racémisation.

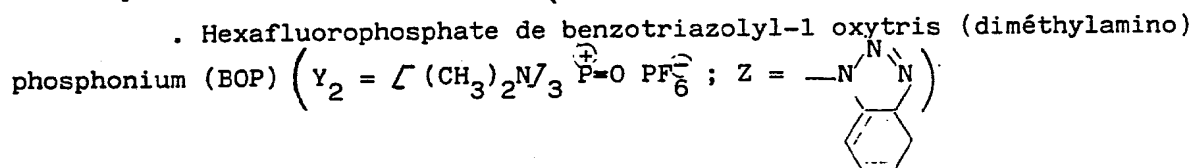
La transformation de la fonction acide des composés de formule (III) en esters activés, conduit à des composés de formule générale (IV :  $R = O-Z$ ) selon le schéma réactionnel :



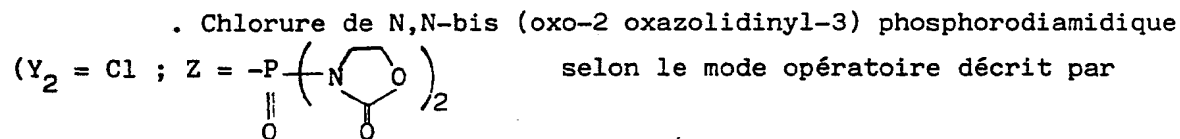
Les réactifs de couplage  $Y_2-Z$ , n'induisant pas de racémisation, utilisés de préférence, mais non limitatifs, sont les suivants :



en présence de N,N-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) selon le mode opératoire décrit par E.C. JORGENSEN et al. (J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 6318).



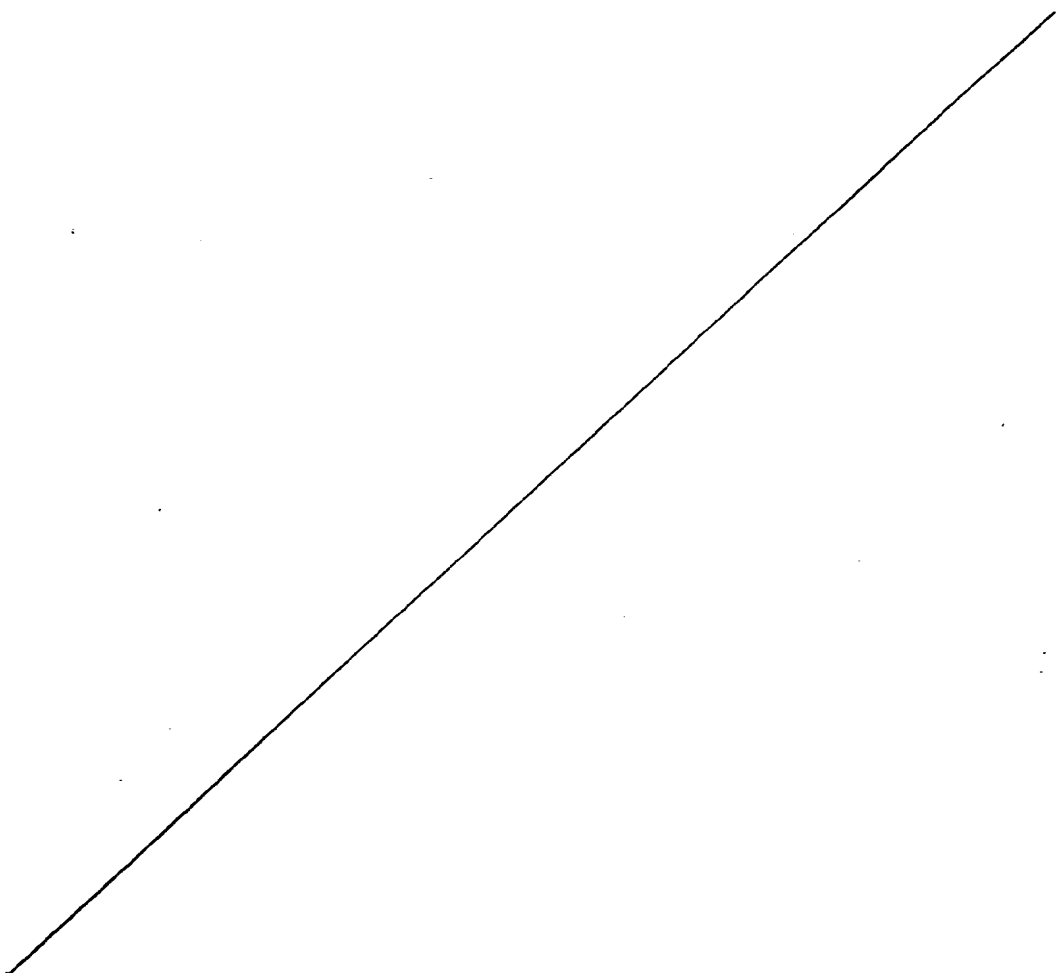
selon le mode opératoire décrit par B. CASTRO et Coll. Synthesis 1976, 751.



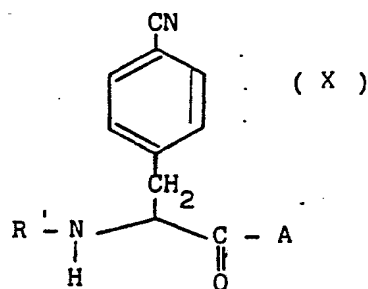
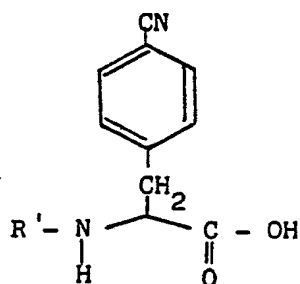
D.H. RICH et al. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 4342.

La réaction d'activation et de couplage s'opère en présence d'amines tertiaires, de préférence la triéthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le diméthylformamide ou l'acétonitrile, à des températures comprises entre 15°C et 40°C.

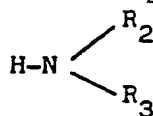
La formation de l'imidoester (VI) s'effectue en milieu alcoolique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre  $-10^{\circ}\text{C}$  et  $+10^{\circ}\text{C}$ , de préférence à  $0^{\circ}\text{C}$  pendant une durée de 16 h à 24 h.

- 5 L'amidine de formule (I) est obtenue en traitant le composé VI) précédemment obtenu sans autre purification, dans une solution alcoolique de gaz ammoniac à une normalité de 3N à 15 N, à la température ambiante et on chauffe ensuite le mélange au reflux pendant 1 à 3 h.
  - 10 Les composés de formule (II) ci-dessus, comportant un centre asymétrique, peuvent exister sous forme de deux isomères (énantiomères). L'invention concerne aussi bien chaque stéréoisomère que leurs mélanges. L'invention comprend aussi des sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.
- 

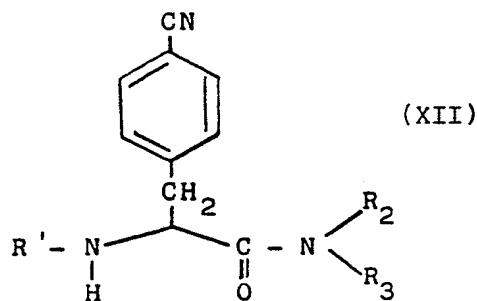
La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (II) caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide aminé de formule (IX) sous sa forme activée (X) :



10 dans lesquelles R' représente un groupement N-protecteur et A représente le reste d'un réactif de couplage, avec l'amine de formule (XI) :

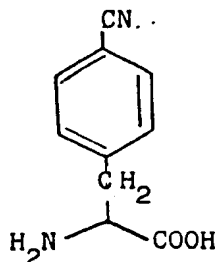


15 dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que décrits dans la formule (II) pour former le composé de formule (XII) :



25 dans laquelle R', R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans les formules (II) et (IX) et qui, par clivage de groupement protecteur R', conduit aux composés de formule (II).

La formation du composé de formule (IX) est obtenue par fixation du groupement N-protecteur R' sur la p-cyanophénylalanine de formule :

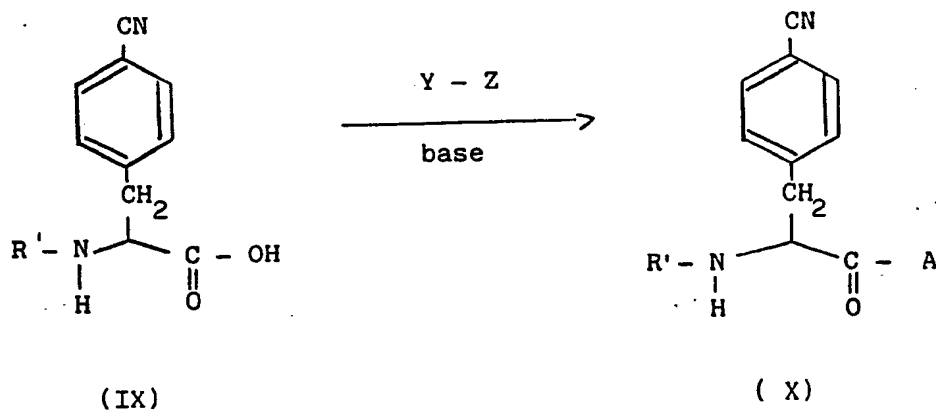


Le groupe N-protecteur, représenté par R', est un des groupements stables en milieu alcalin, utilisés pour la protection des groupes amino des acides aminés dans la chimie des peptides, par exemple le groupe tertbutyloxy carbonyle, de préférence désigné ci-après Boc ; le groupe (diméthoxy-3,5 phényl)-2 propyl-2 oxycarbonate désigné comme Ddz ; le groupe (biphényl-4yl)-2 propyl-2 oxycarbonate désigné comme Bpoc ; le groupe (nitro-2 phényl)sulfényle désigné comme Nps.

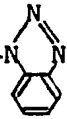
Pour obtenir l'acide activé de formule (X) dans lequel A représente le reste du réactif de couplage, deux cas sont à envisager.


a) Procédé de préparation avec conservation de la configuration "R" ou "S" (synthèse stéréospécifique)

Pour ne pas induire de racémisation au niveau du centre asymétrique du composé de formule (XII) et conserver la configuration initiale du centre asymétrique de l'acide de formule (IX), il est nécessaire d'employer une activation de l'acide (IX), utilisant la transformation de la fonction acide en ester activé (X) suivant le schéma réactionnel :

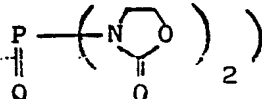


Les réactifs de couplage Y-Z, n'induisant pas de racémisation, utilisés de préférence, mais non limitatifs, sont les suivants :

- 5 . Hydroxy-1 benzotriazole (HOBT) ( $Y = OH$  ;  $Z =$  ) en présence de N,N-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) selon le mode opératoire décrit par E.C.JORGENSEN et al. (J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 6318).

. Hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1 oxytris (diméthylamino) phosphonium (BOP) ( $Y = \text{[} (CH_3)_2N \text{]}_3 P^+ = O$   $PF_6^-$  ;  $Z =$  ) selon

le mode opératoire décrit par B. CASTRO et al. (Synthesis 1976, 751).

- 10 . Chlorure de N,N-bis (oxo-2 oxazolidinyl-3) phosphorodiamidique ( $Y = Cl$  ;  $Z =$  ) selon le mode opératoire décrit par

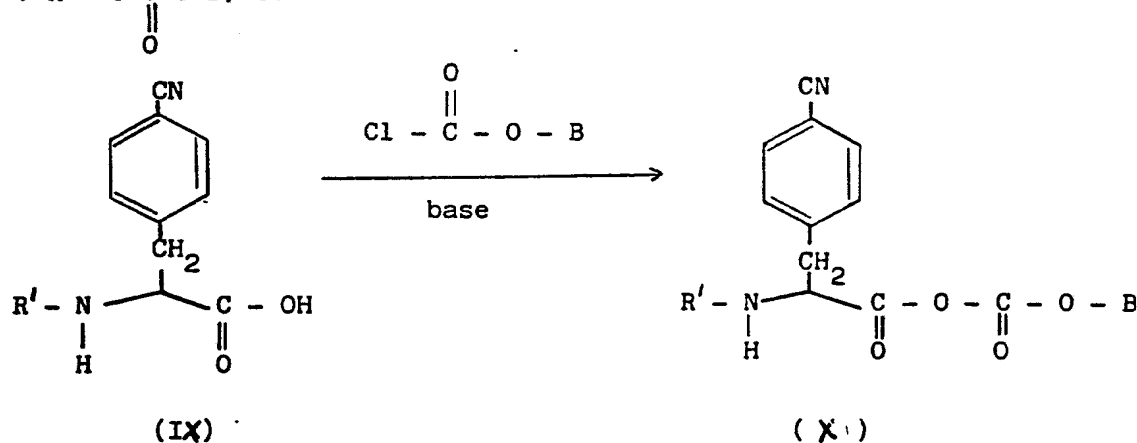
D.H. RICH et al. (J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 4342).

- La réaction d'activation et de couplage s'opère en présence d'amines tertiaires, de préférence la triéthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le diméthylformamide ou l'acétonitrile, à des températures comprises entre 15°C et 40°C.

15 b) Procédé de préparation sans conservation de la configuration  
(synthèse non stéréospécifique)

On peut effectuer l'activation de la fonction acide du composé (IX) par transformation de la fonction acide en anhydride carbonique mixte

- 20 ( $X : A = -O-C(=O)-B$ ) selon le schéma réactionnel :



- La réaction utilise un chloroformate d'alcoyle  $Cl-C(=O)-B$ , où B est un alcoyle inférieur ramifié ou non, en présence d'une amine tertiaire comme base. Le chloroformate d'alcoyle préférentiellement utilisé est le chloroformate d'éthyle ( $B = C_2H_5$ ) ou d'isobutyle ( $B = CH_2-CH(CH_3)_2$ ).

0236164

L'amine tertiaire préférentielle est la triéthylamine. Cette condensation s'opère de préférence à des températures comprises entre  $-5^{\circ}\text{C}$  et  $+10^{\circ}\text{C}$ , dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone.

- 5 La p-cyanophénylalanine de départ a été préparée selon une des méthodes utilisées dans la littérature (G. WAGNER et al. Pharmazie 1981, 36 (9), 597).

Le composé de formule (X) est mis à réagir avec l'amine de formule (XI) dans un solvant inerte et en présence d'une amine tertiaire.

# 10 Le clivage du groupe

- N - protecteur  $R'$  du composé de formule (XII) conduit aux p-cyanophénylalaninamides  $N\alpha$ -substituées de formule (II). Ce clivage s'opère en milieu acide, de préférence un mélange acide bromhydrique-acide acétique ou bien dans l'acide trifluoroacétique ( $R' = \text{Boc}, \text{Ddz}, \text{Bpoc}, \text{Nps}$ ), dans  
15 l'acide acétique ( $R' = \text{Boc}, \text{Nps}$ ), dans une solution saturée de gaz chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle ( $R' = \text{Boc}$ ), à des températures comprises entre  $0^{\circ}$  et  $20^{\circ}\text{C}$ .

## EXEMPLE 1

$N\alpha$ -(terbutyloxycarbonyl) p-cyanophénylalanine (IX :  $R' = -\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ )

- 20 On dissout 10 g (0,044 mole) de chlorhydrate de p-cyanophénylalanine dans 220 ml de dioxanne et 88,2 ml (0,088 mole) d'hydroxyde de sodium aqueux 1N. A température ambiante et sous atmosphère inerte, on ajoute par portions, au milieu réactionnel, 1,77 g (0,044 mole) d'oxyde de magnésium, puis 10,6 g (0,0484 mole) de dicarbonate de diterbutyle.

On agite à température ambiante, pendant 20 h. On filtre les cristaux qui sont lavés avec de l'eau. On évapore le filtrat et dissout le résidu dans l'eau. La phase aqueuse obtenue est amenée à pH = 3 par addition d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium. On extrait la phase aqueuse avec 2 x 400 ml d'acétate d'éthyle, sèche les extraits organiques sur sulfate de sodium anhydre et évapore à sec. Les cristaux obtenus sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle ou l'éther diisopropylique.

Cristaux blancs, rendement : 88 % , F = 147°C.

#### EXEMPLE 2

10 [N $\alpha$ -(terbutyloxycarbonyl) p-cyanophénylalanyl 7-1 pipéridine  
(XII: R =  $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--OC(CH}_3)_3$  ; NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino). Activation de la fonction acide du composé (IX : R =  $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--OC(CH}_3)_3$ ) (exemple 1) en anhydride carbonique mixte (X : A =  $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--O--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--OC}_2\text{H}_5$ )

On ajoute à 0°C, sous atmosphère inerte, 4,2 g (0,0416 mole) de triéthylamine à une suspension de 11 g (0,0378 mole) de N $\alpha$ -(terbutyloxycarbonyl) p-cyanophénylalanine (exemple 1) dans 125 ml de dichlorométhane. Au mélange devenu homogène, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 4,3 g (0,0395 mole) de chloroformiate d'éthyle dans 10 ml de dichlorométhane. Après la fin de l'addition, on abandonne 45 minutes le mélange réactionnel, à 0°C, puis ajoute, goutte à goutte, 3,4 g (0,0397 mole) de pipéridine dissoute dans 10 ml de dichlorométhane. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante et abandonne pendant 15 h à cette température. On extrait le milieu réactionnel avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique, après décantation, est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec. Le résidu huileux donne des cristaux blancs, après trituration avec de l'éther diisopropylique. Ces cristaux sont recristallisés dans l'éther diisopropylique.

Cristaux blancs, rendement : 81 % , F = 132°C.

#### 30 EXEMPLE 3

méthyl-4 /N $\alpha$ -(terbutyloxycarbonyl) p-cyanophénylalanyl 7-1 pipéridine  
(XII: R =  $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{--OC(CH}_3)_3$  ; NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = méthyl-4 pipéridino). Activation par

transformation de la fonction acide en une fonction ester activé , par utilisation du réactif de couplage non racémisant DCC/HOBT.

0236164

On dissout 2,78 g (0,01 mole) de N $\alpha$ -(terbutyloxycarbonyl) p-cyanophénylalanine (exemple 1) dans 50 ml de dichlorométhane. Sous atmosphère inerte, à température ambiante, on ajoute successivement 1 g (0,01 mole) de méthyl-4 pipéridine, 1,35 g (0,01 mole) d'hydroxy-1 benzotriazole (HOBt),  
5 1,1 g (0,01 mole) de triéthylamine. Au milieu réactionnel, on ajoute, à température ambiante, 2,06 g (0,01 mole) de N,N-dicyclohexylcarbodiimide (DDC) dissoute dans 80 ml de dichlorométhane et abandonne le milieu réactionnel pendant 15 h à température ambiante. On filtre le précipité de dicyclohexylurée que l'on élimine. Le filtrat organique est lavé  
10 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, est séché sur sulfate de sodium anhydre. L'évaporation laisse un résidu qui est trituré avec de l'éther diisopropylique. Les cristaux blancs obtenus sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

Cristaux blancs, rendement : 84 % , F = 142°C (acétate d'éthyle).

15 EXEMPLE 4

(p-cyanophénylalaninyl)-1 pipéridine (II: NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino)

A 22 ml d'une solution saturée de gaz chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle, refroidie à 0°C, on ajoute 4,1 g (0,0115 mole) de [N $\alpha$ -(terbutyloxycarbonyl) p-cyanophénylalaninyl]-1 pipéridine (exemple 1) dissoute dans 22 ml d'acétate  
20 d'éthyle. Il y a dissolution progressive. On laisse revenir à température ambiante et abandonne 15 h. à cette température.

Après 2 h, les cristaux précipitent, ils sont filtrés, lavés à l'éther et recristallisés dans l'isopropanol.

Cristaux blancs, rendement : 88 % , F = 145°C, chlorhydrate .

---



0236164

EXEMPLE 5

(p-cyanophénylalanyl)-1 méthyl-4 pipéridine ( II :  $NR_2R_3$  = méthyl-4 pipéridino )

5 Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4, à partir de la méthyl-4  $\bar{N}\alpha$ -(terbutyloxycarbonyl) p-cyanophénylalanyl-7-1 pipéridine (exemple 3).

Cristaux blancs, rendement : 97 %, F = 210°C (isopropanol), chlorhydrate.

EXEMPLE 6

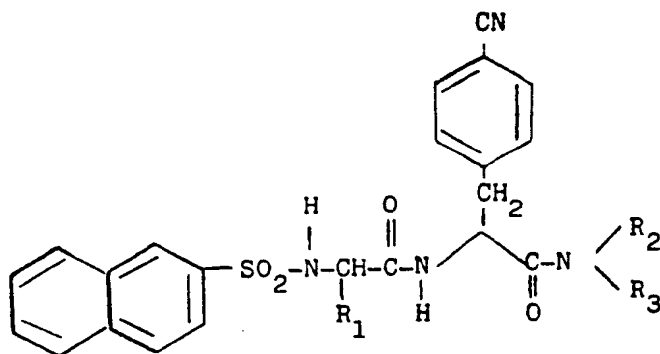
10  $\bar{N}\alpha$ -( $N\alpha$ -bétanaphtylsulfonyl-(R)-phénylalanyl) p-cyanophénylalanyl-7-1 pipéridine (V : Ar =  $\beta$ -naphtyle ;  $R_1$  =  $CH_2-C_6H_5$  ;  $NR_2R_3$  = pipéridino)

A une suspension de 12,5 g (0,0425 mole) de chlorhydrate de (p-cyanophénylalanyl)-1 pipéridine dans 200 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement, 15,1 g (0,0425 mole) de  $N\alpha$ -(bétanaphtylsulfonyl) (R)-phénylalanine, 4,3 g (0,0425 mole) de triéthylamine, 6,5 g (0,0425 mole) d'hydroxy-1 benzotriazole (HOBT). On refroidit le milieu réactionnel entre 15 0°C et 5°C et ajoute, goutte à goutte, 8,8 g (0,0425 mole) de N,N-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) dissoute dans 50 ml de dichlorométhane. On abandonne le milieu réactionnel, sous bonne agitation, à température ambiante, pendant 17 h. On filtre le précipité de dicyclohexylurée et le filtrat organique est lavé avec une solution aqueuse saturée 20 de bicarbonate de sodium. La phase organique, séchée sur sulfate de sodium anhydre est évaporée à sec. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est trituré avec de l'acétate d'éthyle. Les cristaux blancs sont filtrés et lavés avec l'éther diisopropylique.

25 Cristaux blancs, rendement : 64 %, F = 173°C (acétate d'éthyle).

Les exemples 7 à 12 utilisent le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple 6. Ils conduisent aux nitriles de formule (V) et résultent du couplage des synthons de formule générale (II) avec les acides de formule générale (III), préalablement activés par transformation 30 de la fonction acide en fonction ester activé (IV) utilisant le réactif de couplage non racémisant DCC/HOBT. Ils sont regroupés dans le tableau ci-après.

0236164

(V : Ar =  $\beta$ -naphtyle)

Exemple	R <sub>1</sub> (configuration de l'acide)	NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Rendement	F°C
7	CH <sub>3</sub> (R)		51 %	160°
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)		38 %	194°
9	CH <sub>2</sub> OH (S)		75 %	97°
10	CH <sub>3</sub> (R)		73 %	160°
11	CH <sub>3</sub> (S)		72 %	150°
12	CH(CH <sub>3</sub> )OH(S)		78 %	106°

**EXEMPLE 13**

[N $\alpha$ -(N $\alpha$ -bétanaphtylsulfonyl)-(S)-alanyl] p-cyanophénylalanyl]-1 pipéridine :  
(V : Ar =  $\beta$ -naphtyle ; R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> ; NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino)

A une solution de 7,5 g (0,027 mole) de N $\alpha$ -(bétanaphtylsulfonyl)-(S)-alanine (III : R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, Ar =  $\beta$ -naphtyl sulfonyl) de configuration S dans 300 ml d'acétonitrile, on ajoute successivement 11,9 g (0,027 mole) d'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1 oxytris (diméthylamino) phosphonium (BOP), 6,9 g (0,027 mole) de (p-cyanophénylalanyl)-1 pipéridine, (II : NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino) 2,75 g (0,027 mole) de triéthylamine. On abandonne le milieu réactionnel, sous atmosphère inerte, sous bonne agitation, à température ambiante, pendant 20 h. On dilue le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle et le lave successivement avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, une solution d'acide chlorhydrique 2N, de l'eau, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (élution : toluène-acétate d'éthyle 1 : 1). On récupère des cristaux blancs que l'on sèche. Cristaux blancs, rendement : 45 % ; F = 155°C.

0236164

## EXEMPLE 14

[N $\alpha$ -(N $\alpha$ -bétanaphtylsulfonyl-(RS)-phénylglycyl) p-cyanophénylalanyl]-1pipéridine : (V : Ar =  $\beta$ -naphtyle ; R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino)

On porte au reflux, pendant une heure, sous atmosphère inerte, 3,4 g (0,01 mole) de N $\alpha$ -bétanaphtylsulfonylphénylglycine (III: R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; Ar =  $\beta$ -naphtyle) racémique (RS) dans 30 ml de chlorure de thionyle. On évapore à sec le milieu réactionnel et dissout le résidu huileux dans 50 ml de dichlorométhane. La solution de chlorure d'acide (IV : R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar =  $\beta$ -naphtyle ; R = Cl) dans le dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une solution de 1,3 g (0,005 mole) de (p-cyanophénylalanyl)-1 pipéridine (II : NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino) et de 0,6 g (0,005 mole) de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane, qui a été préalablement refroidie entre 0° et +5°C. On abandonne le milieu réactionnel à température ambiante pendant 20 h. Les sels insolubles sont filtrés et le filtrat est évaporé à sec. On reprend le résidu par de l'acide chlorhydrique 1N et extrait la phase aqueuse acide obtenue par du dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium anhydre et évaporés à sec. Le résidu obtenu après évaporation est purifié par chromatographie sur colonne de silice (élution : toluène-acétate d'éthyle 1 : 1). On obtient des cristaux blancs.

Cristaux blancs, rendement : 80 % ; F = 190°C

## EXEMPLE 15

[N $\alpha$ -(N $\alpha$ -bétanaphtylsulfonyl-(RS)-valyl) p-cyanophénylalanyl]-1 pipéridine(V : Ar =  $\beta$ -naphtyle ; R<sub>1</sub> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = pipéridino)

A une suspension de 7 g (0,023 mole) de N-bétanaphtylsulfonylvaline (III: R<sub>1</sub> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; Ar =  $\beta$ -naphtyle) racémique (RS) dans 100 ml de dichlorométhane, maintenue entre 0° et +5°C, on ajoute 2,6 g (0,023 mole) de triéthylamine, puis goutte à goutte 3,4 g (0,025 mole) de chloroformate d'isobutyle et on abandonne une heure à cette température. On ajoute alors 6,2 g (0,024 mole) de (p-cyanophénylalanyl)-1 pipéridine (II : NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino) dissoute dans 50 ml de dichlorométhane et on abandonne à température ambiante le milieu réactionnel pendant 20 h. On évapore à sec, reprend le résidu par de l'eau. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium anhydre et évaporés à sec. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur colonne de silice (élution : toluène-acétate d'éthyle 1 : 1).

Cristaux blancs, rendement : 78 % ; F = 178°C

0236164

EXEMPLE 16

[ N  $\alpha$  -(N  $\alpha$  -bétanaphtylsulfonyl-(R)-phénylglycyl) p-amidinophénylalanyl ]-1  
pipéridine : (I : Ar =  $\beta$ -naphtyle ; R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino) dérivé N°1

a) Formation de l'imido-ester

On sature à 0°C, sous atmosphère inerte, 100 ml de méthanol  
 5 avec du gaz chlorhydrique et ajoute en une seule fois, 8,1 g (0,0139 mole)  
 de [ N  $\alpha$  -(N  $\alpha$  -bétanaphtylsulfonyl-R-phénylglycyl) p-cyanophénylalanyl ]-1  
 pipéridine (exemple 8) et on abandonne à 0°C pendant 20 h. On évapore  
 à sec, sans chauffer le méthanol et obtient une résine blanche, constituée  
 du chlorhydrate de l'imido-ester de formule générale (VII : Ar =  $\beta$ -naphtyle ;  
 10 R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> = pipéridino), qui est utilisé sans autre purification dans  
 l'étape ultérieure.

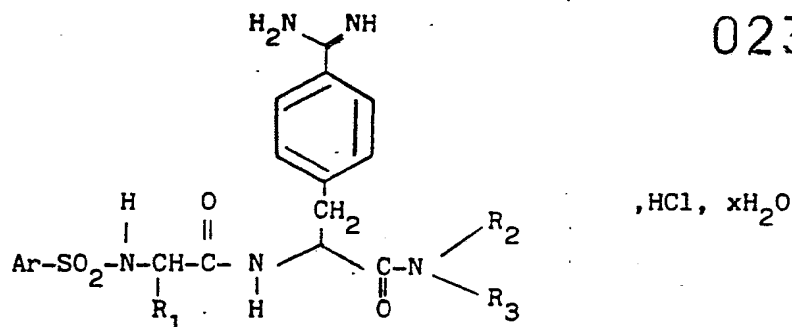
b) Formation de l'amidine

On sature à des températures comprises entre 0° et +5°C, sous  
 atmosphère inerte, 100 ml de méthanol avec de l'ammoniac gazeux, et ajoute  
 15 à cette solution méthanolique ammoniacale, la résine blanche, obtenue  
 dans l'exemple 10a, après dissolution dans 20 ml de méthanol. On porte  
 au reflux le mélange réactionnel, sous atmosphère inerte, pendant 3 h.  
 On évapore à sec et reprend le résidu par de l'acide chlorhydrique 1N  
 en excès. La phase aqueuse acide est extraite par le dichlorométhane.  
 20 La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée  
 à sec. On reprend le résidu semi-cristallin, obtenu après évaporation,  
 par de l'eau. Les cristaux insolubles dans l'eau sont récupérés , séchés  
 puis traités par de l'acétate d'éthyle, porté au reflux pendant 10 minutes.  
 Les cristaux insolubles dans l'acétate d'éthyle bouillant sont filtrés  
 25 et séchés.

Cristaux blancs, chlorhydrate hydraté, rendement : 84 % ; F = 188°C

Les exemples 17 à 23 utilisent les mêmes modes opératoires que ceux décrits  
 dans l'exemple 16. Ils conduisent aux N  $\alpha$  -arylsulfonylaminoacyl p-amidino  
 phénylalaninamides de formule générale (I) et résultent de la transformation  
 30 des nitriles de formule générale (V) par l'intermédiaire des imido-esters  
 de formule générale (VI). Ils sont regroupés dans le tableau ci-après.

0236164



exemple	Dérivé	Ar	R <sub>1</sub> (configuration de l'acide)	NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	x	Rendement	F°C
17	2		CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (R)		1	83 %	178°
18	3		CH <sub>3</sub> (R)		1,5	53 %	170°
19	4		CH <sub>3</sub> (S)		1	54 %	176°
20	5		CH <sub>3</sub> (R)		2	69 %	177°
21	6		CH <sub>3</sub> (S)		2	64 %	176°
22	7		CH <sub>2</sub> OH (S)		1	51 %	162°
23	8		CH(CH <sub>3</sub> )CH (S)		0,5	68 %	184 °

Les résultats des études toxicologique et pharmacologique qui sont rapportées ci-dessous, ont mis en évidence les intéressantes propriétés des composés de l'invention.

Ces derniers sont doués d'une très bonne activité inhibitrice de la thrombine et possèdent, en outre, de remarquables propriétés antithrombotiques in vivo que ne manifestent pas les composés des formules (A) et (B) et le composé (C).

Comparés à l'héparine, ils ont une durée d'action bien supérieure sans induire d'augmentation du temps de saignement.

L'invention a donc encore pour objet un médicament présentant, en particulier, des propriétés antithrombotiques, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé de formule (I) ou un sel d'addition avec un acide minéral ou organique thérapeutiquement acceptable.

### Etude toxicologique

Les composés de l'invention bénéficient d'une bonne tolérance et d'une faible toxicité.

Les essais effectués sur différentes espèces animales sur les toxicités aigue, subchronique, et chronique, n'ont pas mis en évidence une quelconque réaction locale ou générale, perturbation ou anomalie dans les examens biochimiques, macroscopiques et microscopiques effectués tout au long des essais.

### Etude pharmacologique

Dans cette étude, les composés de l'invention ont été comparés à l'héparine et à la  $[N\alpha-(N\alpha\text{-bétanaphtylsulfonylglycyl})\text{p-amidinophényl-alanyl}]\text{-pipéridine}$ , composé de structure proche décrit comme un puissant inhibiteur de la thrombine (J. HAUPTMANN et Coll., Thromb., Res., 39, 771-775, 1983) et qui sera nommé dérivé C.

#### 1°) Temps de thrombine

Le temps de coagulation du plasma citraté en présence de thrombine est mesuré ex vivo chez le rat, selon la technique de BIGGS R.M. (Human blood coagulation, Haemostasis and Thrombosis ; Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1972).

Les prélèvements sont effectués une heure après administration sous-cutanée du composé à tester, par ponction à l'aorte abdominale. Le sang est recueilli sur citrate de sodium à 3,8 % (1 volume pour 9 volumes de sang). Le plasma est obtenu par centrifugation à 2600 g pendant 10 minutes. A 0,2 ml du plasma, on ajoute 0,2 ml d'une solution de thrombine (20 U/ml).

Le temps de coagulation est enregistré.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après et exprimés en secondes.

Produit	Dose mg/Kg	Voie	Résultat (temps en secondes)	% allongement	p
témoin		s.c.	6 $\pm$ 0		
héparine	10	s.c.	20 $\pm$ 4	230	0,001
témoin		s.c.	7 $\pm$ 0		
dérivé C	10	s.c.	9 $\pm$ 0	29	0,001
témoin		s.c.	5,9 $\pm$ 0		
dérivé N° 7	10	s.c.	48,6 $\pm$ 10,8	782	0,001
témoin		s.c.	8,2 $\pm$ 0,2		
dérivé N° 4	10	s.c.	49,9 $\pm$ 6,2	508	0,001
témoin		s.c.	7,7 $\pm$ 0,1		
dérivé N° 6	10	s.c.	12,7 $\pm$ 0,3	65	0,001
témoin		s.c.	7 $\pm$ 0		
dérivé N° 8	10	s.c.	87 $\pm$ 11	1104	0,01

## 2°) Thrombose veineuse à la vrille

Les essais ont été effectués selon une adaptation de la méthode de T. KUMADA et al . ; (Thromb. Res., 18, 189-203, 1980).

Une spirale métallique (bourre-pâte de dentiste recoupée) est insérée dans la veine cave inférieure du rat anesthésié. Une heure auparavant, les animaux ont reçu par la voie sous-cutanée, le composé à tester. Cinq heures après, la spirale est retirée avec le thrombus qu'elle retient, puis séchée par tamponnements répétés sur papier-filtre et pesée. La spirale est ensuite débarrassée du thrombus, séchée et pesée à nouveau. La différence pondérale donne le poids du thrombus.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après:



Produit	Dose mg/Kg	Poids du thrombus en mg	Variation	p.
témoin		4,47 $\pm$ 0,51		
héparine	5	2,91 $\pm$ 0,53	-35 %	0,05
héparine	10	1,62 $\pm$ 0,34	-64 %	0,001
héparine	20	0,26 $\pm$ 0,04	-94 %	0,001
témoin		4,77 $\pm$ 0,47		
dérivé C	20	3,99 $\pm$ 0,45	-16 %	n.s.
dérivé C	50	3,63 $\pm$ 0,37	-24 %	n.s.
dérivé C	100	3,08 $\pm$ 0,28	-35 %	0,01
témoin		3,81 $\pm$ 0,38		
dérivé N° 4	5	2,67 $\pm$ 0,22	-30 %	0,05
dérivé N° 4	10	2,48 $\pm$ 0,35	-35 %	0,05
dérivé N° 4	20	1,92 $\pm$ 0,14	-50 %	0,001
témoin		3,72 $\pm$ 0,33		
dérivé N° 4	50	2,62 $\pm$ 0,26	-30 %	0,05
témoin		3,72 $\pm$ 0,33		
dérivé N° 7	10	2,42 $\pm$ 0,26	-35 %	0,01
témoin		4,28 $\pm$ 0,53		
dérivé N° 8	10	2,07 $\pm$ 0,12	-52 %	0,01

### 3°) Temps de saignement

Cette étude a été effectuée selon une adaptation de la technique de L. STELLA et al. (Thromb. Res. ; 1975, 7, 709-716).

Après anesthésie du rat au pentobarbital, la queue est sectionnée à 5 mm de l'extrémité et le sang de la blessure soigneusement tamponné toutes les 15 secondes, à l'aide d'un papier filtre jusqu'à hémostase. Celle-ci est atteinte lorsqu'aucune tache n'apparaît pendant une minute. Les produits à tester sont administrés par la voie sous-cutanée, une heure avant la section de la queue.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après:



	Produit	Dose mg/Kg	Durée en secondes	Extrêmes	p
5	témoin		360	330-480	
	héparine	5	465	330-540	n.s.
	héparine	10	3600	525-> 3600	0,01
	héparine	20	3600	690-> 3600	0,01
10	témoin		540	405-675	
	dérivé C	10	375	360-510	n.s.
	dérivé C	20	750	420-960	n.s.
	dérivé C	50	600	435-615	n.s.
15	témoin		405	390-510	
	dérivé N° 4	10	440	400-520	n.s.
	dérivé N° 4	20	450	420-530	n.s.
	dérivé N° 4	50	480	420-3500	n.s.
20	témoin		540	400-680	
	dérivé N° 6	10	380	340-480	n.s.
	dérivé N° 6	20	550	420-700	n.s.
	dérivé N° 6	50	600	430-605	n.s.
25	témoin		525	450-610	
	dérivé N° 7	10	605	530-760	n.s.
	dérivé N° 7	20	585	495-860	n.s.
	dérivé N° 7	50	540	460-650	n.s.

Temps de saignement : cette étude a nettement montré le risque hémorragique induit par l'héparine qui allonge considérablement le temps de saignement. Etant sans action sur le temps de saignement, les dérivés de l'invention possèdent une marge de sécurité très supérieure à celle de l'héparine.

Le médicament de l'invention peut être présenté pour l'administration orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, capsules, gouttes, sirop ou granulés.

Il peut aussi être présenté pour l'administration rectale sous forme de suppositoires et pour l'administration parentérale sous forme de soluté injectable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,005 g à 0,500 g de principe actif en fonction de l'âge du malade et de la gravité de l'affection traitée.

On donnera ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques du médicament de l'invention.

1) comprimés

dérivé N° 4	0,050 g
excipient	lactose, amidon de maïs, talc, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

2) comprimés dragéifiés

dérivé N° 6	0,025 g
excipient	sucres, amidon de maïs, polyvinyle pyrrolidone, acide silicique, stéarate de magnésium, talc, jaune orangé.

3) capsules

dérivé N° 3	0,100 g
excipient	talc, amidon de blé, stéarate de magnésium.

4) suppositoires

dérivé N° 5	0,050 g
excipient	glycérides semi-synthétiques.

5) soluté injectable

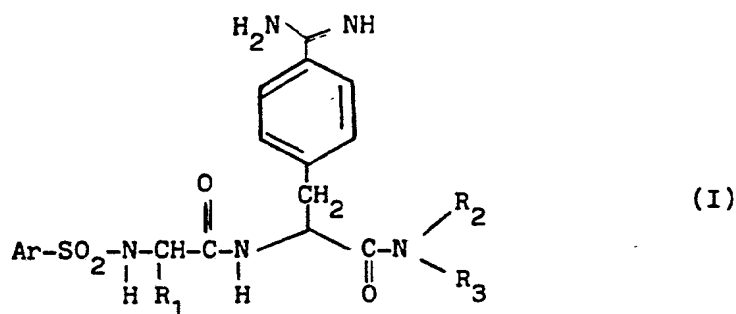
dérivé N° 11	0,025 g
excipient	solvant isotonique q.s.p. 5 ml

Pour ses propriétés anticoagulante et antithrombotique, dépourvu des effets secondaires dus au risque hémorragique, le médicament de l'invention est utilement administré dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique.

## REVENDICATIONS

0236164

1 - Composés de formule



dans laquelle :

$R_1$  représente un groupe alcoyle inférieur, hydroxyalcoyle inférieur, benzyle, un groupe phényle ou un groupe hydroxy-4 phényle ;

$R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle inférieurs, alcényle inférieur, alcynyle inférieur

ou

forment ensemble, avec l'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle saturé, tel que morpholino, thiomorpholino, pyrrolidino non substitué ou substitué par un groupe alcoxycarbonyle ou carboxyle, pipérazino, (alcoyle inférieur)-4 pipérazino, (hydroxyalcoyle inférieur)-4 pipérazino, ou pipéridino non substitué ou substitué par un groupe alcoyle inférieur, benzyle, hydroxy, hydroxyalcoyle inférieur, amino, aminoalcoyle inférieur, alcoxy-carbonyle ou carboxyle;

Ar représente un groupe phényle, alpha-naphtyle ou bêta-naphtyle éventuellement substitué ou bien un groupe hétéroaryle choisi parmi pyridyle, quino-léinyle, isoquinoléinyle, éventuellement substitués et leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que les isomères ou leurs mélanges.

2 - Composés de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle.

3 - Composés de formule (I) dans laquelle le groupe  $N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$  représente un radical pipéridino substitué ou non substitué.

4 - Composés de formule (I) dans laquelle Ar représente un radical naphtyle substitué ou non substitué.

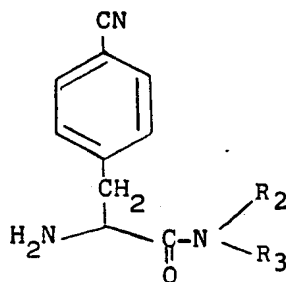
5 -  $\left[ \text{N}\alpha - (\text{N}\alpha\text{-bétanaphtylsulfonyl-(S)-alanyl}) \text{ p-amidinophénylalanyl} \right]_{-1}$  pipéridine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

6 -  $\left[ \text{N}\alpha - (\alpha\text{-bétanaphtylsulfonyl-(S)-alanyl}) \text{ p-amidinophénylalanyl} \right]_{-1}$  méthyl-4 pipéridine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

7 -  $\left[ \text{Na} - (\text{Na} - \beta\text{-naphthylsulfonyl} - (\text{S}) - \text{seryl}) \text{ p-amidinophénylalanyl} \right]_{-1}$   
 pipéridine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

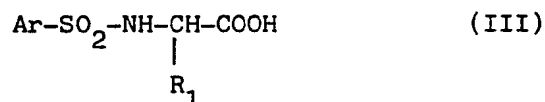
8 -  $\left[ \text{Na} - (\text{Na} - \beta\text{-naphthylsulfonyl} - (\text{S}) - \text{threonyl}) \text{ p-amidinophénylalanyl} \right]_{-1}$   
 pipéridine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

9 - Procédé de préparation des composés selon les revendications 1 à 8  
 caractérisé en ce que l'on fait réagir sur la cyano-4 phénylalaninamido de  
 formule (II)



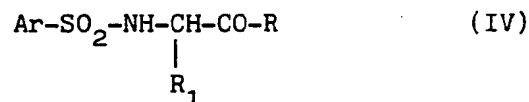
(II)

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  
 un acide de formule



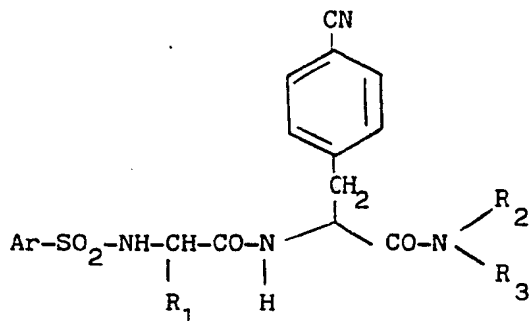
(III)

sous sa forme activée (III)



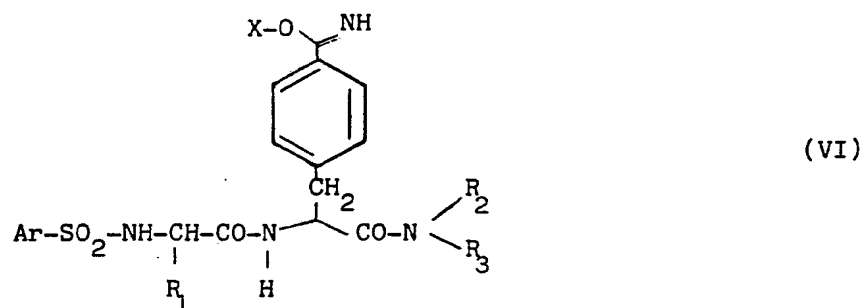
(IV)

dans laquelle Ar et  $R_1$  ont les mêmes significations que dans la formule (I)  
 et R représente un bon groupement nucléofuge, tel que alcoxycarbonyloxy ou  
 hétéroaryle pour obtenir le composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), qu'on traite avec un excès d'une solution saturée de gaz chlorhydrique dans un alcool de formule X-OH dans laquelle X représente un radical alcoyle inférieur pour obtenir l'imido-ester de formule (VI) sous forme de chlorhydrate :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont les mêmes significations précitées, qui est alors traité par un excès d'une solution de gaz ammoniac dans un alcool inférieur à la température d'ébullition du mélange réactionnel pour obtenir le composé de formule (I) recherché.

10 - Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que l'activation de l'acide de formule (III) est effectuée par action d'un chloroformate d'alcoyle.

11 - Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que l'activation de l'acide de formule (III) est effectuée par action de réactifs de couplage n'induisant pas la racémisation, tels que l'hydroxy-1 benzotriazole en présence de N,N-dicyclohexylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1 oxytris (diméthylamino) phosphonium ou le chlorure de N,N-bis (oxo-2 oxazolidinyl-3) phosphorodiamidique.

12 - Procédé selon l'une des revendications 9 à 11 caractérisé en ce que la préparation de l'imido-ester de formule (VI) s'effectue en milieu alcoolique, en présence d'un acide fort.

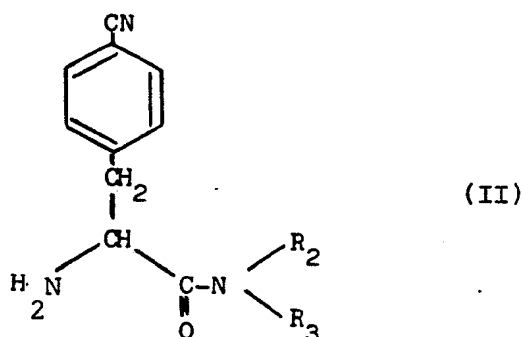
13 - Procédé selon l'une des revendications 9 à 12 caractérisé en ce que la formation de l'amidine de formule (I) s'effectue en milieu alcoolique par action du gaz ammoniac.

14 - Médicament caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de formule (I) suivant l'une des revendications 1 à 8 ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable.

15 - Médicament selon la revendication 14, caractérisé en ce que chaque dose unitaire contient de 0,005 g à 0,500 g de principe actif.

16 - Composés de formule (II)

5

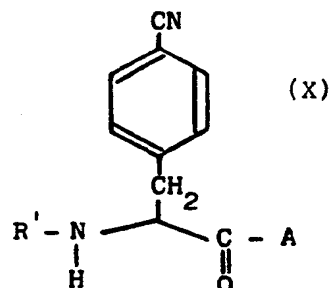
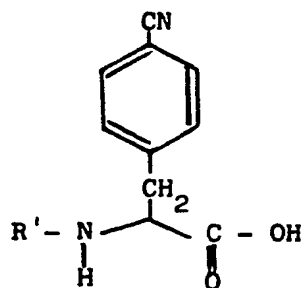


dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la même signification que dans la revendication 1, ainsi que les isomères ou leurs mélanges et leurs sels d'acides minéraux ou organiques.

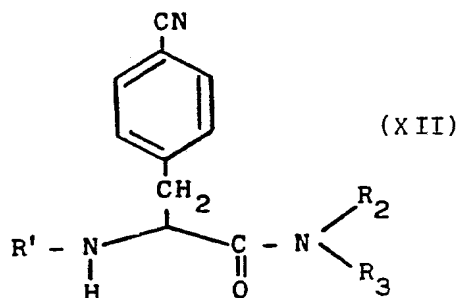
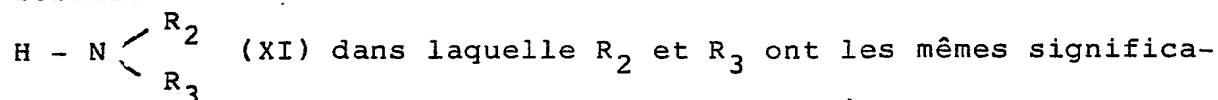
17 - Composés selon la revendication 16, de formule (II) dans laquelle le groupe  $N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$  représente un radical pipéridino

substitué ou non substitué.

18 - Procédé de préparation des composés de formule (II) selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide de formule (IX) activée, par l'action de réactifs de couplage n'induisant pas la racémisation tels que l'hydroxy-1 benzotriazole en présence de N,N-dicyclohexylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1 oxytris (diméthylamino) phosphonium ou le chlorure de N,N-bis (oxo-2 oxazolidinyl-3) phosphorodiamidique, en composé de formule (X)



dans lesquelles R' représente un groupement protecteur et A représente le reste du réactif de couplage, avec l'amine de formule



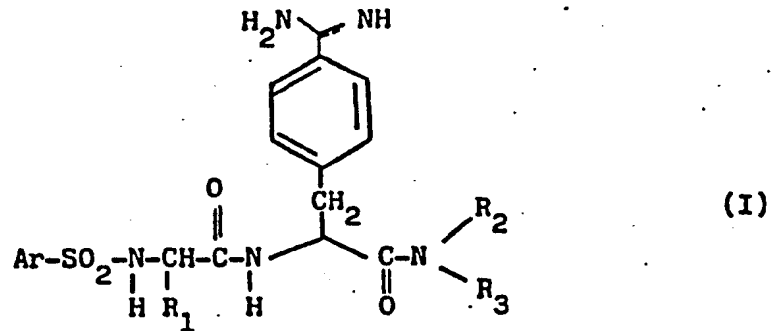
dans lequel R', R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans les formules II et IX, et qui, par clivage du groupement protecteur R', conduit aux composés de formule (II).

- 10 19 - Composés selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> représente un radical pipéridino substitué ou non substitué et Ar représente un radical naphtyle substitué ou non substitué.

26  
REVENDICATIONS

0236164

1 - Procédé de préparation de composés de formule :



dans laquelle :

$R_1$  représente un groupe alcoyle inférieur, hydroxyalcoyle  
 5 inférieur, benzyle, un groupe phényle ou un groupe hydroxy-4  
 phényle;

$R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent chacun un  
 radical alcoyle ou hydroxyalcoyle inférieurs, alcényle infé-  
 rieur, alcynyle inférieur,

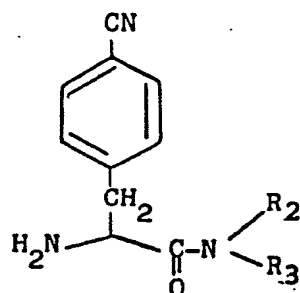
10 ou

forment ensemble, avec l'azote auquel ils sont attachés, un  
 hétérocycle saturé, tel que morpholino, thiomorpholino,  
 pyrrolidino non substitué ou substitué par un groupe alcoxy-  
 carbonyle ou carboxyle, pipérazino, (alcoyle inférieur)-4 pipérazino,

15 (hydroxyalcoyle inférieur)-4 pipérazino, ou pipéridino non  
 substitué ou substitué par un groupe alcoyle inférieur,  
 benzyle, hydroxy, hydroxyalcoyle inférieur, amino, amino-  
 alcoyle inférieur, alcoxycarbonyle ou carboxyle;

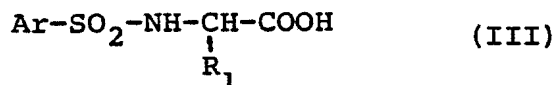
Ar représente un groupe phényle, alpha-naphtyle ou bêta-  
 20 naphtyle éventuellement substitué ou bien un groupe hétéro-  
 aryle choisi parmi pyridyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle,  
 éventuellement substitués et leurs sels d'addition avec les  
 acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables  
 ainsi que les isomères ou leurs mélanges,  
 25 caractérisé en ce que l'on fait réagir sur la cyano-4  
 phénylalaninamido de formule :



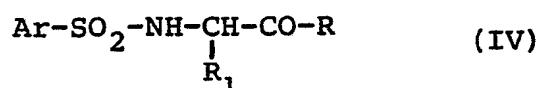


(II)

dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), un acide de formule :

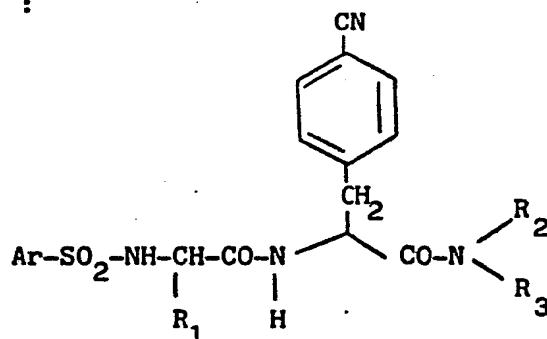


5 sous sa forme activée (III)



dans laquelle Ar et  $R_1$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et R représente un bon groupement nucléofuge, tel que alcoxycarbonyloxy ou hétéroaryle pour obtenir le composé

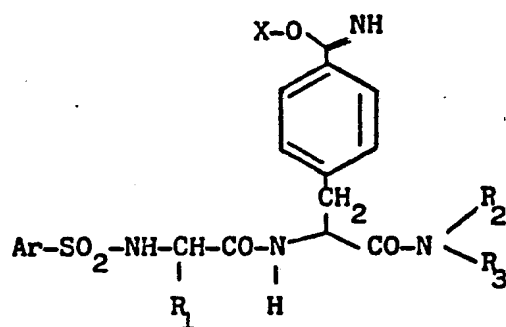
10 de formule :



(V)

dans laquelle Ar,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), qu'on traite avec un excès d'une solution saturée de gaz chlorhydrique dans un alcool de formule X-OH

15 dans laquelle X représente un radical alcoyle inférieur pour obtenir l'imido-ester de formule (VI) sous forme de chlorhydrate :



(VI)

dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont les mêmes significations précitées, qui est alors traité par un excès d'une solution de gaz ammoniac dans un alcool inférieur à la température d'ébullition du mélange réactionnel pour obtenir le composé de formule (I) recherché.

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'activation de l'acide de formule (III) est effectuée par action d'un chloroformate d'alcoyle.

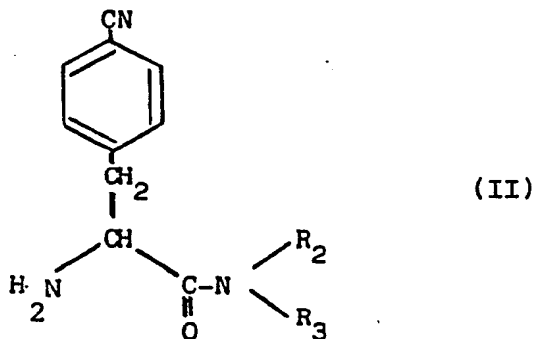
3 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'activation de l'acide de formule (III) est effectuée par action de réactifs de couplage n'induisant pas la racémisation, tels que l'hydroxy-1 benzotriazole en présence de N,N-dicyclohexylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1 oxytris (diméthylamino) phosphonium ou le chlorure de N,N-bis (oxo-2 oxazolidinyl-3) phosphorodiamidique.

4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la préparation de l'imido-ester de formule (VI) s'effectue en milieu alcoolique, en présence d'un acide fort.

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la formation de l'amidine de formule (I) s'effectue en milieu alcoolique par action du gaz ammoniac.

6 - Procédé de préparation d'un médicament caractérisé en ce que l'on utilise, à titre de principe actif, un dérivé de formule (I) obtenu suivant l'une des revendications 1 à 5 ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

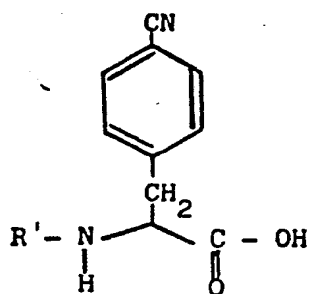
7 - Procédé de préparation de composés de formule II



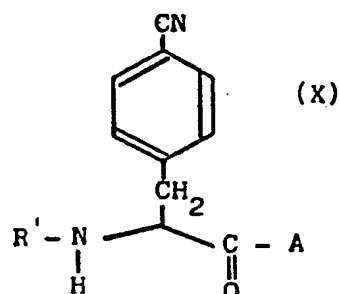
dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont la même signification que dans la revendication 1, ainsi que les isomères ou leurs mélanges et leurs sels d'acides minéraux ou organiques,

caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide de formule (IX) activée, par l'action de réactifs de couplage n'induisant pas la racémisation tels que l'hydroxy-1 benzotriazole en présence de N,N-dicyclohexylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1 oxytris (diméthylamino) phosphonium ou le chlorure de N,N-bis (oxo-2 oxazolidinyl-3) phosphorodiamidique, en composé de formule (X)

10

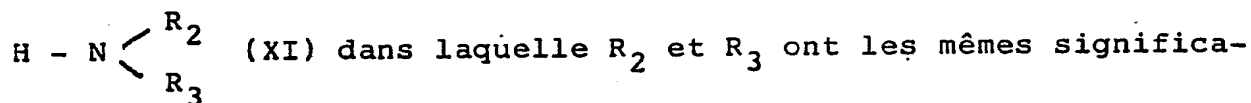


15



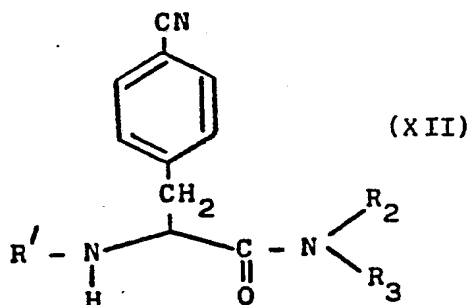
dans lesquelles  $R'$  représente un groupement protecteur et  $A$  représente le reste du réactif de couplage, avec l'amine de

20 formule



tions que dans la formule (II) pour former le composé de formule :

25



30

dans lequel  $R'$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans les formules II et IX, et qui, par clivage du groupement protecteur  $R'$ , conduit aux composés de formule (II).



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0236164

Numéro de la demande

EP 87 40 0150

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
D,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, 1983, page 645, résumé no. 107770b, Columbus, Ohio, US; & DD-A-155 954 (G. WAGNER et al.) 21-07-1982 * Résumé *	1-9,14	C 07 C 121/78 C 07 K 5/06 A 61 K 37/02
D,X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, 1983, page 279, résumé no. 18600z, Columbus, Ohio, US; J. STUERZEBECHER et al.: "Cyclic amides of Nalpha-arylsulfonylaminoacylated 4-amidinophenylalanine - light binding inhibitors of thrombin", & THROMB. RES. 1983, 29(6), 635-42 * Résumé *	1-9,14	
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, 1985, page 229, résumé no. 91802b, Columbus, Ohio, US; U. GRIESSBACH et al.: "Assay of hirudin in plasma using a chromogenic thrombin substrate", & THROMB. RES. 1985, 37(2), 347-50 * Résumé *	1-9,14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4) C 07 C 121/00 C 07 K 5/00 A 61 K 37/00
---		-/-	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 06-05-1987	Examineur RAJIC M.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0236164

Numéro de la demande

EP 87 40 0150

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Page 2
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
D, X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, 1986, page 43, résumé no. 475z, Columbus, Ohio, US; J. HAUPTMANN et al.: "Anticoagulant action of synthetic tight binding inhibitors of thrombin in vitro and in vivo", & THROMB. RES. 1985, 39(6), 771-5 * Résumé *	1-9, 14	
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, 1986, page 31, résumé no. 45508d, Columbus, Ohio, US; B. KASIER et al.: "Pharmacological characterization of a new highly effective synthetic thrombin inhibitor", & BIOMED. BIOCHIM. ACTA 1985, 44(7-8), 1201-10 * Résumé *	1-9, 14	
X	--- DIE PHARMAZIE, vol. 40, no. 5, mai 1985, pages 305-306, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, DE; B. VOIGT et al.: "Synthese vom Nalpha-Benzylloxycarbonyl-4-amidin ophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren" -----	1, 16-19	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 06-05-1987	Examineur RAJIC M.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			